

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2010.02.007]

· 神经病学专题 ·

阿尔茨海默病分子遗传学研究进展

白莹莹 贾建平*

(首都医科大学宣武医院神经内科)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年性痴呆,是老年人常见的神经系统变性疾病。AD的病因很复杂,但年龄老化与遗传因素为众所共识的病因。目前作用明确的与AD发生相关的基因主要有淀粉样前体蛋白基因、早老素-1基因、早老素-2基因和载脂蛋白E基因,而这4种基因的遗传特性只能解释很少部分AD发病,这就提示还有其他遗传因素参与AD的发病。本文综述了近10年来一些主要的AD候选基因的研究进展。

【关键词】 阿尔茨海默病; 候补基因; 分子遗传学

【中图分类号】 R 749.1

Progresses in Studies on Molecular Genetics of Alzheimer's Disease

BAI Ying-ying, JIA Jian-ping*

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University)

【ABSTRACT】 Alzheimer's disease is a genetically complex disorder, and to date, three genes[those that encode amyloid precursor protein(APP) and the presenilins(PS1 and PS2)] have been found to cause early-onset familial AD and one genetic risk factor that encodes apolipoprotein E(APOE) lead to late-onset AD. In addition to the mutations in 4 known genes associated with AD, mutations in other genes may be implicated in the pathogenesis of the disease. A large number of studies that aimed to help uncover the remaining disease-related loci have been published in recent decades. The search continues for the discovery of additional genetic influences. Here we provide a review on some main AD candidate genes.

【KEY WORDS】 Alzheimer's disease; candidate genes; molecular genetics

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经系统变性疾病。AD以65岁为界可分为早发性(early-onset AD, EOAD)和晚发性(late-onset AD, LOAD)2种,其中LOAD大约占94%。AD还可依据其是否与家族发病有关划分为家族性(familial AD, FAD)和散发性(sporadic AD, SAD)2种。在EOAD中以FAD居多,在LOAD中则以SAD的为主。

AD病因复杂,涉及到遗传、环境、代谢、病毒感染等多种因素,1991年,Goate A等^[1]发现早发FAD患者的21号染色体上APP基因17号外显子发生了突变,由此人们对AD的研究进入了分子遗传学这一崭新的领域,对AD患者相关致病基因的筛查已成为近20年来研究的热点。先前的家系研究发现了4个与之有关的基因:位于染色体21q21.1-21.3的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因、位于染色体14q24.3的早老素-1(presenilins1, PS1)基因、位

于染色体1q31-q42的早老素-2(presenilins2, PS2)基因和位于染色体19q13.2上的载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)基因。早发FAD被认为是常染色体显性遗传病,其发病与APP基因,编码 γ -分泌酶复合物催化中心蛋白的PS1基因及PS2基因有关,这3种基因参与一个相同的病理过程,即APP异常的水解, A β 42的增加,低聚体形成,直至形成老年斑而发展为AD。其中2%~3%的早发FAD与APP突变有关,而70%~80%的早发FAD与PS1突变有关,PS2突变约占20%^[2]。一般认为LOAD是由多个基因的遗传因素合并环境因素共同作用导致的疾病, APOE基因被认为是LOAD的易感基因,其包括3个等位基因 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4,其中 ϵ 2起保护作用,可降低AD的发病风险,推迟发病年龄; ϵ 4是AD的危险因素,与AD发病率呈剂量依赖性关系,使发病年龄提前,同时也是SAD最主要的致病因素^[3-4]。

由APP、SP1、SP2基因突变引起的具有常染色体显性遗传特性的早发FAD仅占所有AD病例的极少一部分,而APOE ϵ 4等位基因对AD发病既非充分条

* Corresponding author, E-mail: jiaxuanwu@126.com

件又非必要条件,只能解释不到50%的AD的遗传变异,这就提示还有其他遗传因素参与AD发病。近年来人们通过候选基因及全基因组扫描等途径相继发现了一些新的与AD有关的基因位点。Bertram L等^[5]总结了世界范围内关于LOAD易感基因的论文,建立了AlzGene数据库,包括了30年来近1100项研究及200多项meta分析结果,截止2009年7月,有586个基因被认为与AD发病有关,而Top Gene(系统的Meta分析之后结果是阳性基因)下的基因已经多达32个,现对其中的一些主要候选基因进行综述。

1 血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)

ACE基因位于染色体17q23,编码ACE1,是一种膜结合的二肽羧肽酶,其作用是调节血压和电解质平衡及内环境的稳定。ACE基因第16内含子处287 bp的插入I/缺失D的多态现象将ACE基因分为II, ID, DD 3类。Elkins J等^[6]对ACE I/D基因多态性与AD相关性进行了Meta分析,结果表明I等位基因是LOAD发生的危险因素。携带I等位基因会增加20%患AD的风险。一些研究^[7]表明携带I等位基因可降低血清ACE1水平。将这个位点的不同多态性分为不同的单倍型,ACE1水平在携带单倍型A者中最低,携带单倍型B中最高,携带单倍型C者居中^[8],则在多数研究中发现I等位基因与单倍型A为完全连锁不平衡,然而单倍型B和C携带D等位基因。Hemming M L等^[9]在体外实验中证实ACE可降解A β ,影响 β 淀粉样蛋白的降解从而易患AD,但此结论并没有在体内实验中得到证实^[10]。此外,ACE参与合成的血管紧张素Ang II和IV可以兴奋海马神经元细胞从而增强记忆力^[11]。这可以解释为何携带I等位基因可增加AD风险。

ACE1对血压的调节作用可能从另一方面影响AD发病。一些研究提出高血压可增加AD风险,而使用ACEI类降压药在治疗AD上也取得了一些成绩。ACE1水平在脑的某些区域特别是在血管周围是增加的,最近一些报道^[12]提出ACE1在AD聚集A β 的皮质中活性增加。这使阐述ACE1在AD发病机制的作用变得相互矛盾。而国内外学者对ACE基因多态性与AD之间关系进行的广泛的研究报道结果并不一致,甚至相互矛盾。这可能是由样本量不足造成的,也可能是因为方法学上的错误所导致:ACE从遗

传和环境(血管危险因素)两方面对AD起作用,因此,我们在候补基因的研究中应控制环境因素的影响,否则得出的结论就可能产生偏差。ACE I等位基因作为AD发病的危险因素的结论尚需更大样本、更为严格的研究进一步证实。

2 胆固醇25-羟化酶(cholesterol 25-hydroxylase, CH25H)

CH25H参与合成25-羟基胆固醇,作为基因转录的调节子,参与胆固醇与脂类代谢的基因转录。编码CH25H的基因位于染色体10q23,成为具有功能性和位置性的AD候选基因。2002年Papassotiropoulos A等^[13]首次报道CH25H变异体与AD发病相关,其后有7篇研究报道表明CH25H变异与AD发病有相关性,其中5篇成果显著,这5篇论文来自同一研究组。最近有关AD风险相关CH25H单倍型(含rs13500危险等位基因)的研究^[14]提示,CH25H不仅增加脑脊液中7-烯胆(甾)烷醇(胆固醇代谢前体)的浓度,也与脑脊液中高A β 负荷有关。最近的体外实验^[15]显示25-羟基胆固醇可通过改变APP的加工和转运来改变A β 水平,25-羟基胆固醇可以抑制胆固醇的合成;胆固醇的减少可能有利于一个非脂筏的环境,使得 α -和 β -分泌酶的APP裂解不能有效地进行,从而减少A β 水平。困难的是AD风险相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)(rs13500)位于CH25H起始密码子上游区6.4 kb,且与脂肪酶A(LIPA)位点非常接近,因此未来的研究不仅需要分析AD与rs13500及其他CH25H变异体之间危险相关性,还需要分析其相关性是与CH25H功能改变相关,还是与LIPA功能改变相关,抑或是两者共同作用的结果。胆固醇可以调节A β 的产生和降解,在细胞水平和动物模型中抑制胆固醇合成的药物可以降低A β ^[16],因此,研究其他胆固醇相关基因对AD的相关性有重要意义。

3 β_2 烟碱型乙酰胆碱受体(β_2 nicotinic acetylcholine receptors, CHRN2)

烟碱型乙酰胆碱受体(NAChR)是神经突触上乙酰胆碱结合后增加细胞内钙离子浓度的离子通道,是由不同基因各自编码的5种不同亚单位(α , β , γ , δ , ϵ)形成的五聚体结构,在中枢神经系统中主要表达的是 α_7 和 $\alpha_4\beta_2$ 2种NAChR亚型。NAChR水平的减

少及类烟碱神经元细胞的丢失是 AD 损伤脑部的主要神经化学特点^[17], 并且 $\alpha_4\beta_2$ NACHR 的 α_7 NACHR 减少得更多。

编码 NACHR β_2 亚单位的基因位于常染色体 1q21, 接近于基因连锁区。研究^[18]表明在内含子 SNP (rs4 845 378) 的 T 等位基因可降低 AD 风险 50%, 相关变异序列位于 CHRNA2 从 5 号外显子起始的 3' 端的 14 bp, 可能对选择性剪接更有影响。一些研究^[19]表明健康人中皮层及海马的 α_4 和 β_2 亚单位的 mRNA 及蛋白水平随年龄增加而降低, 此外, CHRNA2 基因敲除小鼠模型显示视觉-空间记忆的损伤^[20], 这些研究结果表明含 β_2 亚单位的 NACHR 不仅有助于神经元的存活, 还有助于维持老年的认知功能。通过抑制乙酰胆碱酯酶活性从而增加脑中乙酰胆碱水平在改善 AD 症状上效果明显, 可暂时延缓认知衰退。A β 通过拮抗 $\alpha_4\beta_2$ NACHR 对细胞产生毒性, 通过体内试验和体外实验证实烟碱激活 NACHR 可中断 A β 的毒性效应, 并可能参与 tau 蛋白磷酸化^[21]。可能有其他导致 NACHR 失效及丢失的原因成为 AD 潜在危险因素。

4 sortilin 相关受体 (sortilin-related receptor, SORL1)

2007 年 Rogaeva E 等^[22]首次提出 sortilin 相关受体 SORL1 基因(也可称为 LR11)可能是 AD 患病的第二风险因子, 其后引起人们对此候补基因的广泛注意。SORL1 基因位于染色体 1 q23. 2-q24. 2, 它所编码的蛋白是一种脂蛋白受体同源体, 在神经细胞内表达, 作为分选蛋白受体穿梭于胞膜、胞质和高尔基体, 参与神经细胞的物质转运和交换过程。SORL1 基因编码的 SORL1 在大脑中高度表达, 作为 APP 蛋白分选受体与 APP 结合, SORL1 可中断 APP 被吞噬小泡再摄取后被 β -分泌酶和 γ -分泌酶加工成 A β 的过程, 缺乏 SORL1 则 APP 易被 β 、 γ -分泌酶降解, 而导致脑内淀粉样物质沉积。从 5 000 多例选自 AD 群体和家庭的病例中检测出 29 个不同的变异体, 但并没有显示 SNP 和所有宗族和人都有关系, 可能提示等位基因异质性的存在。目前研究最多的 SNP 为 rs2 070 045, 与西方人群 AD 相关, 于会艳等^[23]的 Meta 分析研究表明在西方人群中, rs2 070 045 携带 G 等位基因的人群患 AD 的风险大于携带 T 等位基因的人群。

体外实验提出 AD 患者^[24]或 AD 亚临床患者^[25]

脑组织中 SORL1 表达减少, A β 生成增多, 促使老年斑的形成。学者们还发现 SORL1 基因敲除小鼠 SORL1 表达缺失导致脑内 A β 沉积^[26]。但需要更多流行病学独立数据来证明 SORL1 与 AD 关联。

5 半胱氨酸抑制酶 C (cystatin C, CST3)

半胱氨酸抑制酶 C (CST3) 是半胱氨酸蛋白酶细胞外抑制物, 其 CST3 基因位于染色体 20p11. 2, 其星形胶质细胞和活化的小胶质细胞产生, 也可由神经元产生。在体液尤其是脑脊液中有很高水平, 急性创伤会引起其水平的增高。

国外学者^[27]推测 CST3 基因可能为散发性 AD 的候选基因, 为此针对 CST3 从基因水平进行了大量的研究, 其结果表明 AD 与 CST3 基因位点的变异有关, 同时不同地区和不同人种之间存在着明显的差异。2 个 CST3 的 SNP 都与 AD 有关, 在 rs1 064 039 (Ala25Thr) 的各基因型中, Thr25 纯合子对 AD 发病的影响更显著^[28]。体外实验表明^[29]表达 Thr25 等位基因比表达 Ala25 等位基因在细胞内少分泌 50% CST3。这种不同可能是由于细胞内处理过程和/或蛋白成熟过程的缺陷和其分泌的减少造成, 而不是 CST3 表达的改变所造成。体外^[30]和体内^[31]实验都显示 CST3 通过抑制 A β 生成过程中关键酶 γ -分泌酶来防止 A β 过度产生; 实验还显示随着 CST3 的减少神经保护作用将会减弱; 这些研究为 Thr25 纯合子是 AD 相关危险因素提供了证据。然而将 CST3 注入小鼠海马区则会诱导细胞凋亡, 说明 CST3 过多表达会产生神经毒性^[32]。此外, CST3 还参与遗传性淀粉样变脑血管病 (hereditary cystatin c amyloid angiopathy, HCCAA) 的发展, CST3 导致血管内 A β 沉积引起平滑肌细胞随其积聚程度加深而进行性减少, 从而出现微血管变性, 进而引起脑出血等脑血管病变; 而在 AD 病患者的脑中发现淀粉样血管病变, 推测其在 AD 发病中起一定作用。

6 GRB2 相关结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2 associated binding protein 2, GAB2)

GRB2 相关结合蛋白 2 基因位于染色体 11q 14. 1, 参与多种信号传输通路的调节蛋白, 特别是作用于细胞因子和生长因子受体的调节蛋白, 在白细胞, 前额叶皮质及下丘脑中有很高水平。Reiman E M

等^[33]通过 GWA 研究发现, GAB2 仅与携带 APOE ϵ 4 的 AD 发病有关, 而 APOE ϵ 4 非携带者则无此相关性。在 APOE ϵ 4 携带者中, 与 LOAD 相关的 10 个 SNP 位于 GAB2 基因上, 通过临床和病理学研究更加确定其中的 6 个 SNP 之间有强连锁不平衡性。可以通过研究其中的一个 SNP 来研究 GAB2 与 LOAD 的相关性, 其中作用最明显的 SNP 是 rs2 373 115, 与此 SNP 的 GT/TT 基因型相比, 其 GG 基因型与 LOAD 有更紧密的相关性 (OR2.36, 95% CI: 1.55-3.58)。最近 Ikram M A 等^[34]在有关 GAB2 基因与 AD 相关性的 Meta 分析中指出, rs4 945 261 显示出比 rs2 373 115 更强的相关性, 且也仅与携带 APOE ϵ 4 的 AD 发病有关。

GAB2 作为脚手架蛋白通过不同途径影响 AD 相关淀粉样沉积、tau 代谢及细胞凋亡。有研究^[35]表明, GAB2 作为磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 信号通路的催化剂, 可以抑制 GSK3 依赖的 tau 磷酸化, 减少神经纤维结节的生成。基于这一理论, 笔者推测 GAB2 在 LOAD 发病中起保护作用。GAB2 还与其他 AD 相关基因共同表达: 结合 GAB2 的结合蛋白 2 也结合于 tau、APP、PS1 和 PS2, 通过这些交互作用调节信号转导, 从而影响 AD 致病过程^[36], 这些结论尚需更多的证据证实, 而其与 APOE 的相互作用机制还不清楚。

7 转铁蛋白 (transferrin, TF)

TF 基因位于 3q21, 编码产物是一种主要的运铁糖蛋白, 在铁离子转运中起关键作用。TF 参与铁代谢, 并在大脑中高表达, 其通过受体调节的内吞作用携铁入细胞。AD 患者额叶皮质和基底节中铁离子显著增多, 且额叶皮质中 TF 也显著增加。很多文献^[37]提出铁离子的异常调节会导致神经退行病变, 可能通过其氧化应激反应产生; 还有研究^[38]显示铁离子、锌离子和铝离子可引起体内毒性淀粉样蛋白 (A β) 沉积, 且铁离子还可调节 APP 的翻译, 从而影响 APP 转化为 A β ; 铁离子还可导致 tau 过度磷酸化而影响神经纤维缠结和老年斑的形成^[39]。rs1 049 296 (Pro570Ser) 被检测与 AD 发病相关, 携带 Ser 等位基因 C2 的 OR 为 1.21, 携带 C2 基因可引起铁离子的异常调节导致高铁负荷, 还可能引起氧化应激反应, 而其产生的损害发生在 AD 潜伏期, 对已完全发展的 AD 并未观察到其损害作用^[40]。自从 1993 年报道 TF 基因 C2 多态性与 AD 有关以来, 类似结果已得到许多重复性证明, 但也有结果相反的文献报道, 可能与

种族和群体的遗传背景不同有关。最近有文献提出 TF Ser 等位基因与另一序列的 Tyr 等位基因 (位于常染色体 6p22 的血色病基因) 影响铁代谢^[38]。

大量研究表明 TF 多态性与基因之间无交互作用, 但 Ramassamy C 等^[41]研究证明 ApoE ϵ 4 虽然与转铁蛋白饱和度及铁代谢无关, 不直接影响体内铁负荷量, 但可加剧因高铁负荷而引起的氧化应激反应, 从而影响 AD 发病。TF 基因多态性与 LOAD 的确切关系尚需扩大样本人群和家系进行深入研究。

8 朊蛋白 (prion protein, PRNP)

PRNP 为神经元细胞膜上的糖蛋白, 编码 PRNP 的基因其突变及多态性是导致朊蛋白病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 的主要原因。PRNP129 位点密码子 Met 或 Val 纯合子是散发型 CJD 及医源性 CJD 的危险因素^[42], 有报道^[43]表明纯合子基因型 (Met/Met 或 Val/Val) 在散发 CJD 中比杂合子基因型 (Met/Val) 更多见, 提示杂合子有减少形成淀粉样蛋白沉积的趋势。CJD 致病 PRNP 基因与 AD 也具有相关性, 某些 PRNP 基因突变的家族性 CJD 在临床上貌似包括 AD 在内的一大组神经退行性疾病。多数 CJD 是由于异常折叠的 PRNP 堆积导致棘层细胞水肿和淀粉样蛋白沉积形成, 引起快速进展性神经退行病变, 而 AD 为 β 淀粉样蛋白沉积。AD 患者脑中含 A β 的老年斑常有 PRNP 沉积, APP-PRNP 转基因小鼠研究^[44]表明 PRNP 可能促进斑块形成, 这一过程可能由增长的 A β 沉积引起。AlzGene Meta 分析表明携带 V 等位基因可减少 AD 发生的风险, 与之相对的 Met 等位基因可能为隐性风险位点, 相对于散发 CJD 来说, PRNP 纯合子和杂合子在 AD 易感性上并没有表现出显著差异。但推测 Met 等位基因可能有助于 A β 纤维的形成, 与近期报道的 PRNP 淀粉样蛋白沉积的形成相类似^[45], 而更早报道 Val 位点也有此作用^[46]。

总之, AD 是一复杂疾病, 长久以来被认为与很多神经元退化和痴呆的发展因素相关, 如 APP 代谢, A β 降解与清除, 信号转导, tau 功能紊乱, 蛋白转运, 胆碱缺失, 胆固醇代谢和重金属动态平衡等, 而 2/3 相关遗传变异位于基于以这些功能假说而测试出的候选基因上; 至今为止, 越来越多的 AD 候补基因被通过 Meta 分析提出可能与发病危险因素有关。对 AD 的遗传研究的下一步进展需要新的生物信息学工具和系统的生物学方法来实现阐明, 确定更多的 AD 候选

基因。已确定的 AD 基因引导着治疗方法的发展,因此研究正常和异常基因的功能,确定新的危险因素和(或)改变发病年龄将有助于阐明 AD 的发病机制,发现新的诊断治疗途径与办法。

9 参考文献

- [1] Goate A, Chartier-Harlin M C, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 1991, 349:704-706.
- [2] Selkoe D J. Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease[J]. *J Clin Invest*, 2002,110:1375-1381.
- [3] Corder E H, Saunders A M, Risch N J, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease[J]. *Nat Genet*, 1994,7:180-184.
- [4] Farrer L A, Cupples L A, Haines J L, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium[J]. *JAMA*, 1997,278:1349-1356.
- [5] Bertram L, McQueen M B, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies; the AlzGene database[J]. *Nat Genet*, 2007,39:17-23.
- [6] Elkins J S, Douglas V C, Johnston S C, et al. Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2004,62:363-368.
- [7] Sayed-Tabatabaei F A, Oostra B A, Isaacs A, et al. ACE polymorphisms[J]. *Circ Res*, 2006,98:1123-1133.
- [8] Keavney B, McKenzie C A, Connell J M, et al. Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene[J]. *Hum Mol Genet*, 1998,7:1745-175.
- [9] Hemming M L, Selkoe D J. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme(ACE) and elevated by an ACE inhibitor[J]. *J Biol Chem*, 2005,280:37644-37650.
- [10] Hemming M L, Selkoe D J, Farris W. Effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on amyloid β -protein metabolism in mouse models of Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2007,26:273-281.
- [11] Von Bohlen Und Halbach O. Angiotensin IV in the central nervous system[J]. *Cell Tissue Res*, 2003,311:1-9.
- [12] Miners J S, Ashby E, Helmond Z V, et al. Angiotensin-converting enzyme(ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-I to cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008,34:181-193.
- [13] Papassotiropoulos A, Hock C. Biochemical markers of Alzheimer's disease: wish and reality[J]. *Neurobiol Aging*, 2002,23:513-514.
- [14] Papassotiropoulos A, Lambert J C, Wavrant-De V F, et al. Cholesterol 25-hydroxylase on chromosome 10q is a susceptibility gene for sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2005,2:233-241.
- [15] Zerbinatti C V, Cordy J M, Ci-Di C, et al. Oxysterol-binding protein-1(OSBP1) modulates processing and trafficking of the amyloid precursor protein[J]. *Mol Neurodegener*, 2008,3:5.
- [16] Puglielli L, Tanzi R E, Kovacs D M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection[J]. *Nature Neurosci*, 2003,6:345-351.
- [17] Oddo S, LaFerla F M. The role of nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease[J]. *J Physiol Paris*, 2006,99:172-179.
- [18] Kawamata J, Shimohama S. Association of novel and established polymorphisms in neuronal nicotinic acetylcholine receptors with sporadic Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2002,4:71-76.
- [19] Tohgi H, Utsugisawa K, Yoshimura M, et al. Age-related changes in nicotinic acetylcholine receptor subunits $\alpha 4$ and $\beta 2$ messenger RNA expression in postmortem human frontal cortex and hippocampus[J]. *Neurosci Lett*, 1998,245:139-142.
- [20] Zoli M, Picciotto M R, Ferrari R, et al. Increased neurodegeneration during ageing in mice lacking high-affinity nicotine receptors[J]. *EMBO J*, 1999,18:1235-1244.
- [21] Oddo S, Caccamo A, Green K N, et al. Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005,102:3046-3051.
- [22] Rogaeva E, Meng Y, Lee J H, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease[J]. *Nature Genet*, 2007,39:168-177.
- [23] 于会艳,秦斌,周海滨. SORL1 基因多态与阿尔茨海默病发病风险的 Meta 分析[J]. *Chin J Neuromed*, December, 2008,7:1287-1290.
- [24] Scherzer C R, Offe K, Gearing M, et al. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2004,61:1200-1205.
- [25] Sager K L, Wu J, Leurgans S E, et al. Neuronal LR11/

- SorLA expression is reduced in mild cognitive impairment [J]. *Ann Neurol*, 2007, 62:640-647.
- [26] Andersen O M, Reiche J, Schmidt V, et al. Neuronal sorting protein-related receptor sorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:13461-13466.
- [27] Finckh U, Vonder K H, Velden J, et al. Genetic association of a cystatin C gene polymorphism with late-onset Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57: 1579-1583.
- [28] Balbin M, Abrahamson M. SstII polymorphic sites in the promoter region of the human cystatin C gene [J]. *Hum Genet*, 1991, 87:751-752.
- [29] Benussia L, Ghidonia R, Steinhoff T, et al. Alzheimer disease-associated cystatin C variant undergoes impaired secretion [J]. *Neurobiol Dis*, 2003, 13:15-21.
- [30] Sastre M, Calero M, Pawlik M, et al. Binding of cystatin C to Alzheimer's amyloid β inhibits in vitro amyloid fibril formation [J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25:1033-1043.
- [31] Kaeser S A, Herzig M C, Coomaraswamy J, et al. Cystatin C modulates cerebral beta-amyloidosis [J]. *Nature Genet*, 2007, 39:1437-1439.
- [32] Nagai A, Ryu J K, Terashima M, et al. Neuronal cell death induced by cystatin C in vivo and in cultured human CNS neurons is inhibited with cathepsin B [J]. *Brain Res*, 2005, 1066:120-128.
- [33] Reiman E M, Webster J A, Myers A J, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers [J]. *Neuron*, 2007, 54:713-720.
- [34] Ikram M A, Liu F, Oostra B A, et al. The GAB2 Gene and the Risk of Alzheimer's Disease: Replication and Meta-Analysis [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65:995-999.
- [35] Pratt J C, Igras V E, Maeda H, et al. Cutting edge: gab2 mediates an inhibitory phosphatidylinositol 30-kinase pathway in T cell antigen receptor signaling [J]. *Immunol*, 2001, 165:4158-4163.
- [36] Reynolds C H, Garwood C J, Wray S, et al. Phosphorylation regulates tau interactions with Src homology 3 domains of phosphatidylinositol 3-kinase, phospholipase Cgamma1, Grb2, and Src family kinases [J]. *Biol Chem* Doi, 2008, 10:18177-18186.
- [37] Brewer G J. Iron and copper toxicity in diseases of aging, particularly atherosclerosis and Alzheimer's disease [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2007, 232:323-335.
- [38] Huang X, Moir R D, Tanzi R E, et al. Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1012:153-163.
- [39] Yamamoto A, Shin R W, Hasegawa K, et al. Iron(III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron(II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem*, 2002, 82:1137-1147.
- [40] Lehmann D J, Worwood M, Ellis R, et al. Iron genes, iron load and risk of Alzheimer's disease [J]. *Med Genet*, 2006, 43:e52.
- [41] Ramassamy C, Averill D, Beffert U J, et al. Oxidative damage and protection by antioxidants in the frontal cortex of Alzheimer's disease is related to the apolipoprotein E genotype [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27:544-553.
- [42] Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation [J]. *Br Med Bull*, 2003, 66:213-239.
- [43] Palmer M S, Dryden A J, Hughes J T, et al. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Nature*, 1991, 352:340-342.
- [44] Schwarze-Eicker K, Keyvani K, Gortz N, et al. Prion protein (PrP^c) promotes beta-amyloid plaque formation [J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26:1177-1182.
- [45] Lewis P A, Patrick A, Lewis M, et al. Codon 129 polymorphism of the human prion protein influences the kinetics of amyloid formation [J]. *Gen Virol*, 2006, 87:2443-2449.
- [46] Baskakov I, Baskakov I, Disterer P, et al. The presence of valine at residue 129 in human prion protein accelerates amyloid formation [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579:2589-2596.

(收稿日期:2009-11-08)

编辑 张俊敏